

**KLINIK UND THERAPIE DES
MALIGNEN MELANOMS UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER
LOKALISATION AN HÄNDEN UND FÜSSEN**

Stephan Schmidt-Schröder

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.med.Georg Heberer

Arbeit unter Leitung von Privatdozent Dr.med.Heinz Bohmert

KLINIK UND THERAPIE DES MALIGNEN MELANOMS UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LOKALISATION AN
HÄNDEN UND FÜSSEN

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
München



vorgelegt von
Stephan Schmidt-Schröder

aus
Hamburg

1975

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Privatdozent Dr. med. Heinz Bohmert

Mitberichterstatter: Professor Dr. med. Georg Heberer

Dekan: Professor Dr. med. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Dezember 1975



Meinem Vater
Willy Schmidt-Schröder
gewidmet

KLINIK UND THERAPIE DES MALIGNEN MELANOMS UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER LOKALISATION AN HÄNDEN UND FÜßSEN

Die Therapie des malignen Melanoms wird auch heute noch nicht in allen Kliniken einheitlich durchgeführt, so daß ein großes Interesse besteht, Richtlinien zur optimalen Therapie zu erarbeiten. Dies dokumentiert sich in der großen Anzahl neuerer Publikationen, durch die Zahl der Kongresse der letzten Jahre und in der Gründung nationaler und internationaler Arbeitsgemeinschaften, um aus grösseren vergleichbaren Patienten-Kollektiven Rückschlüsse auf die optimale Therapie zu ziehen.

Die Kongresse in Besançon 1966 (95), in Leipzig (96), Rostock (97), Neuchâtel (98), Freiburg (99) alle im Jahre 1969 sowie in Berlin (100) und Australien (101) im Jahre 1971, haben wichtige Erkenntnisse gebracht. Bei den Arbeitsgemeinschaften handelt es sich im einzelnen um die deutsche Arbeitsgemeinschaft "Malignes Melanom" mit der Zentralstelle in Freiburg (HEITE). Zu dieser Arbeitsgemeinschaft haben sich elf deutsche Hautkliniken zusammengeschlossen. Dort wurden von 1963 bis September 1971 1377 Melanom-Fälle erfaßt. Das "International Reference Center of Diagnosis and Treatment of Melanoma", Milano (PREDA, VERONESI) arbeitet seit 1967 mit 25 Instituten auf der ganzen Welt zusammen und registriert ungefähr 500 Melanom-Fälle pro Jahr.

Diese Arbeitsgemeinschaften haben noch kein Therapie-Schema empfohlen, so daß der zur Zeit sich abzeichnende Trend in der Therapie von den Untersuchungen der großen Behandlungszentren und von einigen Autoren mit großer persönlicher Erfahrung ausgeht. Danach hatten vor einigen Jahren die Chirurgische Universitätsklinik München und die Dermatologische Universitätsklinik München ihre Therapie ausgerichtet.

Pathogenese

Alle malignen Melanome entstehen entwicklungsgeschichtlich aus der Neuralleiste, die dann die Melanoblasten und Naevoblasten bildet. Aus dem Melanoblast kann dann die Melanosis praeblastomatosa circumscripta Dubreuilh entstehen und über sie zum Melanom führen. Die Naevoblasten bilden den epidermogenen Naevuszell-Naevus, der dann zum Junktionnaevus oder auch zum Compoundnaevus führt und dort den Boden für ein malignes Melanom bilden kann. Ebenfalls kann ein malignes Melanom auf der scheinbar gesunden Haut, das Mélanome d'emblée, entstehen. SCHNYDER (77) zitiert Mc GOVERN 1969, der darauf hinweist, daß ein Melanom auch auf dem Boden einer Praekanzerosse Hutchinson oder auf dem Boden eines Naevus coeruleus Jadassohn-Tièche entstehen kann.

Die Rate der malignen Entartung eines Pigmentnaevus beträgt 1 : 1'000 000, wobei eine Entartung an den Füßen und im Genitalbereich häufiger ist, als in anderen Körperregionen. Es besteht keine Korrelation zwischen Häufigkeit von Pigmentflecken und Melanomen an den einzelnen Körperregionen. So stellte PACK (67) 1959 fest, daß Pigmentflecken zu 30 % an den oberen Extremitäten auftreten, dort aber nur zu 10 % Melanome entstehen, daß an den unteren Extremitäten bei 17 % Pigmentflecken aber ein Anteil von 20 % Melanomen festzustellen ist. Eine prophylaktische Entfernung aller Pigmentflecken ist nicht möglich, die angegebenen statistischen Zahlen schwanken zwischen 15 (CONWAY (15) 1967 und PACK (67) 1959) und 40 (BODENHAM (9) 1971) Pigmentflecken pro Individuum; aber dort, wo eine chronische Traumatisierung wie an Händen, Füßen und Rücken möglich ist, sollte eine prophylaktische Entfernung ins Auge gefaßt werden.

Die maligne Entartung eines Pigmentnaevus könnte durch folgende Ereignisse ausgelöst werden:

einmalige Traumatisierung,
konstante Traumatisierung,
Sonneneinstrahlung,
Schwangerschaft.

Bei der einmaligen Traumatisierung muß es sich um eine erhebliche Traumatisierung handeln, wie sie bei Teilexcisionen, Ätzungen, Stichelungen oder beim Versuch, das maligne Melanom abzubinden, entsteht. Für die konstante Traumatisierung führt BODENHAM (9) 1971 die Traumatisierung durch Schuhriemen, Schuhschnallen, die tägliche Rasur, das Scheuern von Mieder und Büstenhalter an. Zum Thema der konstanten Traumatisierung berichtet BENTLEY-PHILLIPS (3) 1972 von einer Untersuchung von 150 Rickshaboyen in Durban. Diese Boys laufen barfuß und haben meist ihre Arbeit über 20 Jahre ausgeführt. Trotz der unvermeidlichen konstanten Traumatisierung der gesunden Fußsohle konnte bei der Untersuchung in keinem Fall ein malignes Melanom nachgewiesen werden. Als Auslösefaktor kann also nicht nur die konstante Traumatisierung von gesunder Haut herangezogen werden.

Die Möglichkeit der Sonneneinstrahlung als Auslösefaktor zeigt MILTON (54) (1969), indem er berichtet, daß die Mortalität durch das maligne Melanom innerhalb Australiens ansteigt, je näher die Provinz am Äquator liegt. In Tasmanien, welches ungefähr auf der Höhe Nordspaniens liegt, werden 8 Melanom-Todesfälle auf 1 Million Einwohner gezählt. In New South Wales, welches ungefähr auf der Höhe von Südspanien liegt, sind es bereits 16 Todesfälle und in Queensland, welches in der tropischen Zone von etwa Nigeria liegt, sind es 23 Sterbefälle.

PACK (67) berichtet 1959, daß schwangere Frauen dreimal häufiger unter einem Melanom leiden als nicht-schwangere Frauen. SZODORAY (76) (1979) zitiert STEWARD (1955), wonach während der Gravidität eine Progression und nach Interruptio eine Regression aufgetreten sein soll. Auch in der Chirurgischen Klinik München sind starke Wachstumstendenzen während der Schwangerschaft beobachtet worden. BODENHAM (11) schreibt dagegen 1972: "There is no evidence from the overall available figures that a pregnant women carries any added risk of developing a malignant Melanoma". Im weiteren schreibt Bodenham, daß, falls eine Patientin, die an einem ausgedehnten malignen Melanom erkrankt ist und während der Therapie- und Überwachungszeit von 5 Jahren gravide wird, eine Unterbrechung der Schwangerschaft ins Auge gefaßt werden sollte. Ist auf der anderen Seite bei einer Patientin ein starker Kinderwunsch vorhanden und diese Patientin seit 5 Jahren ohne Rezidiv, nachdem ein langsam wachsendes, kleines und flaches Melanom entfernt wurde, so sollte das kleine zusätzliche Risiko einer Schwangerschaft in Kauf genommen werden. Gleichzeitig wird darauf hingewiesen, daß die Family Planning Association 1970 darauf hingewiesen hat, daß für Patienten mit einem Brust-Carcinom oder mit einem Melanom die Kontrazeptiv-Pille nicht empfehlenswert sei.

Häufigkeit

Das Auftreten eines malignen Melanoms kann als selten betrachtet werden, denn nur 1 - 2 % aller Malignome sind maligne Melanome. Auf 100'000 Einwohner treten 303 Krebserkrankungen, davon 29 Hautkrebs-Fälle und davon 2,5 Fälle von malignen Melanomen auf. (RUSHFORTH, 1971 (74)). Die Zahl der Erkrankungen am malignen Melanom differiert von

Land zu Land und beträgt pro 300'000 Einwohner:

1,7 Fälle in der DDR
2,4 Fälle in den USA
3,5 Fälle in England
16,4 Fälle in Australien.

STORCK (82) hat 1968 aus der Literatur 3381 Fälle zusammengestellt und daraus einen Anteil von 48 % männliche Patienten und 51,9 % weibliche Patienten ermittelt. Die Zahlen aus dem Jahr 1971 liegen bei MAILLARD (46) und RUSHFORTH (74) mit 1 : 1,7 zu Lasten der weiblichen Patienten. In der Dermatologischen Klinik in München ist das Verhältnis 1 : 2,5, in der Chirurgischen Klinik 1 : 1,2. Nimmt man das Krankengut zusammen, so entsteht ein Verhältnis von 1 : 1,8 zu Lasten der weiblichen Patienten.

BODENHAM (5) weist 1968 darauf hin, daß das Melanom besonders bei Frauen an den unteren Extremitäten stark zugenommen hat und macht darauf aufmerksam, daß die Nylonstrümpfe 75 % der vorhandenen Ultraviolettstrahlen durchlassen und daher eine Korrelation zwischen Sonneneinstrahlung und malignen Melanom bestehen könnte.

Die zahlenmäßige Veränderung der Todesfälle durch malignes Melanom bezogen auf die Gesamtsterblichkeit zeigt folgende Übersicht:

1951	1,11 %
1956	1,34 %
1963	1,70 %

Bei den angegebenen Zahlen handelt es sich um eine Erhebung in der Schweiz. Ob es sich bei der prozentualen Zunahme um eine echte Zunahme der Erkrankung oder um eine bessere Erfassung handelt, konnte nicht geklärt werden (SCHNYDER, 1970 (77)).

Die Lokalisation (BOHM (12) 1968) verteilt sich zu $\frac{3}{4}$ auf maligne Melanome der Haut, zu $\frac{1}{5}$ auf die der Augenregionen und der Rest auf verschiedene Lokalisationen an Zunge, Nasenseptum, Arytenoid-Knorpel, Bronchus und Anus-
rektalregion.

Die Häufigkeit der Melanome verteilt sich auf die einzelnen Körperregionen in Prozentzahlen ausgedrückt wie folgt:

	6 Autoren lt.eigene Zus.stellung	6 Autoren lt.STORCK 1970	Dermatologische Universitätsklinik München
Kopf + Hals	29 %	30 %	22 %
Rumpf	22 %	25 %	26 %
Obere Ex	11 %	11 %	6 %
Untere Ex	33 %	29 %	46 %
Genito etc.	5 %	5 %	-

Bei der Aufteilung der Melanom-Fälle auf die einzelnen Altersgruppen ergibt sich folgendes Bild:

	weibl. Pat.		männl. Pat.	
Alter	Petersen 1962 (70)	Dermatol. Univ.Klinik	Petersen 1962 (70)	Dermatol. Univ.Klinik
10 - 19	3	-	-	-
20 - 29	14	4	3	2
30 - 39	25	4	11	6
40 - 49	23	13	11	4
50 - 59	34	13	10	7
60 - 69	21	12	21	3
70 - 79	22	11	10	1
80 - 89	<u>9</u>	<u>-</u>	<u>3</u>	<u>-</u>
	151	57	69	23

Symptomatik

Verschiedene Gründe veranlassen den Melanom-Patienten zum ersten Arztbesuch. HEITE (26) (1972) berichtet auf Grund des Zahlenmaterials der Arbeitsgemeinschaft über die prozentuale Verteilung auf die einzelnen Symptome. Die einzelnen Zahlen der Dermatologischen Universitätsklinik München gehen in dieses Zahlenmaterial ein. SCHNYDER (77) hat 1970 ähnliche Zahlen vorgelegt, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

Leitsymptome	SCHNYDER 1970	HEITE 1972
Wachstum eines Pigmentmals	63,1 %	70,6 %
Auftreten eines Primärherdes	11,4 %	12,5 %
Nebenbefund	6,9 %	7,3 %
Schmerzen, Nässen, Bluten eines Pigmentmals	3,4 %	6,4 %
Lymphknotenschwellung	1,8 %	1,6 %
Diverse Gründe	13,4 %	1,6 %

HEITE berichtet weiter, daß in 50 % der Fälle neben dem Wachstum auch eine Zunahme der Pigmentierung festgestellt wurde. Auf der anderen Seite wurde festgestellt, daß bei einer Zunahme der Pigmentierung und einer Lymphknotenschwellung in 18 % der Fälle kein Größenwachstum zu verzeichnen war. Unter den erwähnten diversen Gründen zum Arztbesuch verbergen sich die Symptome wie Haarverlust, Infektion, Ulceration und das Auftreten eines entzündlichen Randsaumes. HEITE (27) gab 1966 auch Fälle an, bei denen eine Aufhellung, Atrophie und narbige Umwandlung zu verzeichnen war. Bei der Frage nach einer vorausgegangenen

Irritation des Pigmentnaevus wird in 1/3 der Fälle keine Irritation, in 1/3 der Fälle ungewollte Irritation und bei einem kleineren Anteil der Fälle eine absichtliche Irritation, meist auf Grund eines Juckreizes, angegeben.

Diagnostik

Neben der Anamnese und dem äußeren Erscheinungsbild stehen eine ganze Reihe von Diagnosemitteln zur Verfügung, die zur Übersicht tabellarisch aufgeführt werden sollen.

Thermographie

Phosphorspeichertest

Szintigraphische Darstellung mittels Radionukliden

Infrarot-Photographie

Messung des Potentialwiderstandes

Nachweis von Tumorzellen im Blut

Histologische Untersuchung

Zytologische Untersuchung

Bestimmung der Antityrosinasewirkung

Messung des Tyrosinstoffwechsels mit markiertem C 14

Thormälen'sche Probe zum Nachweis der Melanurie

Nachweis von Dopa Abbauprodukten im Urin.

Obwohl das Melanom in allen Stadien gut sichtbar ist, bereitet die Diagnose oft Schwierigkeiten, so daß MAILLARD 1971 (46) von 15 % Fehldiagnosen berichtet hat. HUGO 1969 (34) zitiert BECKER 1954, wonach von 151 histologisch gesicherten malignen Melanomen nur 48 % klinisch zu diagnostizieren waren. Es wird weiter berichtet, daß von 161 Läsionen mit der klinischen Diagnose auf malignes Melanom nur 43 % histologisch bestätigt werden konnten. Daher werden vielerlei Möglichkeiten in der Literatur angegeben, um eine Diagnose zu verifizieren.

Die Thermographie zeigt bei einem Melanom mit langsamem Wachstum eine Temperaturerhöhung von 1,5 Grad, bei einem schnellen Wachstum von 1,5 bis 3 Grad C. Die Temperaturerhöhung ergibt sich durch den Vergleich zwischen Tumorzentrum und gesunder Haut 5 cm entfernt. BODENHAM 1968 (5). Bei diesen Versuchen wurde gleichzeitig festgestellt, daß die Temperatur der Unterschenkel bei Männern 2,5 Grad geringer ist als die Temperatur am Rücken. Bei Frauen beträgt die Differenz 4,5 Grad. Da die Temperatur der männlichen Haut im allgemeinen höher ist als bei Frauen, liegt hierin eine hypothetische Erklärung für die schlechtere Prognose für männliche Patienten von ungefähr 10 %.

SPITALIER hat 1970 (75) die malignen Melanome nach PAPANICOLAOU in 5 Kategorien eingeteilt und thermographische Messungen vorgenommen, wobei er feststellte, daß die Temperaturerhöhung bis maximal 3 Grad mit der Progressivität des malignen Prozesses korreliert. Neben der Manifestation eines aktiven malignen Prozesses kann die Temperaturerhöhung aber auch in einer vermehrten Vascularisation nach Traumen oder Infektionen begründet sein. BODENHAM 1972 (10).

WITTSTOCK 1970 (94) berichtet vom Phosphorspeichertest, der auf der Grundlage basiert, daß radioaktives Phosphat vom malignen Melanom in einem viel höheren Grad gespeichert wird, als es andere bösartige oder gutartige Geschwülste tun. Gemessen wird 24, 48, 72 Stunden nach Verabreichung von 100 mikrocurie Na_2HPO_4 über dem Tumor und zum Vergleich über dem symmetrischen Punkt. Gebildet wird der Quotient oder die absolute Steigerung, die zwischen 200 und 300 % liegt. Der Quotient muß betrachtet werden in der Relation zur Größe, zum Volumen und zum Entzündungsgrad. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen bei gutartigen pigmentierten Tumoren, besonders bei Papillomen. Über die

Szintigraphie schreibt STORCK 1970 (83) wörtlich: szintigraphischer Nachweis einer Anreicherung von P_{32} , CO_{61} und RA_{226} -haltigen Verbindungen in verdächtigen Hautveränderungen ist nicht für Tumorstadium spezifisch, sondern kann auch bei Pigmentierungen und Hyperaemien verschiedener Genese erhöht sein.

Die Infrarot-Photographie beruht wie die Thermographie auf der erhöhten Temperatur der Tumoren. Aber auch hier können unspezifische Entzündungen zu falsch-positiven Entzündungen führen.

Die Hautwiderstandsmessungen zur Unterscheidung benigner und maligner Hauttumoren haben laut HERING 1970 (28) nur eine geringe Aussagekraft.

Die histologische Untersuchung bestätigt die Diagnose; bei einer zweifelhaften Diagnose wird eine Excision mit Sicherheitsabstand, ohne die Fascie zu beschädigen, ausgeführt. Ergibt das Schnellschnittverfahren einen positiven Befund, folgt sofort die radikale Excision.

Zur zytologischen Untersuchung werden Abklatschpräparate von "blutenden" Melanomen hergestellt und auf Tumorzellen untersucht.

Die weiter aufgeführten diagnostischen Hilfsmittel bringen erst bei Melanomen im fortgeschrittenen Stadium signifikante Ergebnisse. Andere Diagnosemittel wie der CEA-Test (29) (Hansen-Test), Messung der enzymatischen Aktivität und die Elektrophorese sind zu unspezifisch.

Da besonders der Nachweis von Metastasen in den Lymphknoten therapeutisch von größter Wichtigkeit ist, steht bei makroskopischen Metastasen die Palpation, bei mikroskopischen

Metastasen die Szintigraphie mit radioaktiven Substanzen und die Lymphographie zur Verfügung. Die Palpation zeigt eine derbe und gummiartige Konsistenz, ähnlich wie beim Morbus Hodgkin, aber nicht so eine harte Konsistenz wie beim Brust-Carcinom. DAVIS (17) macht allerdings darauf aufmerksam, daß besonders bei Landarbeitern mit malignem Melanom tastbare Lymphknoten festgestellt werden können, ohne daß sich je ein positiver Befund ergibt. WINTER 1970 (93) zeigt, wie ungenau die Palpationsbefunde sind, es wird von 13 falsch-positiven Fällen von insgesamt 29 berichtet, denn die entzündlich vergrößerten oder degenerativ veränderten Lymphknoten wurden als Metastasen gedeutet.

Die Lymphographie hat sich besonders bei malignen Melanomen an den Extremitäten bewährt, da hier die Lymphknotenstationen gut erfaßbar sind. Die Treffsicherheit der Diagnose liegt je nach Autor zwischen 40 % (41), 71,5 % (22) und 89 % (4), wobei SCHNYDER (77) für die obere Extremität 77 % und für die untere Extremität 45 % Diagnosesicherheit angibt. Eine Abgrenzung des metastasierten Melanoms muß gegenüber der akuten Lymphadenitis und gegenüber der reaktiven Hyperplasie erfolgen. RÖDER (72) berichtet 1970 von 620 Patienten, die seit 1965 lymphographisch untersucht wurden. Aus diesem Patientenkollektiv waren 31 Melanom-Patienten, die eine sehr vielgestaltige Lymphknotenstruktur aufwiesen. Als Zeichen für die Metastasierung wurden die typischen Metastasenzeichen, wie sie auch bei anderen sekundären Lymphknoten-Neoplasien vorkommen, erwähnt, die unscharfe Zeichnung des Randsinus mit partiellen Defekten, die irreguläre Zeichnung der Kontrastmittelverteilung im Inneren des Lymphknotens, die wirr angeordneten Füllungsaussparungen und die ringförmig angeordneten Speicherdefekte, die im vergrößerten Lymphknoten zu einer Kontrastmittelansammlung in großtropfiger Form führt.

Differentialdiagnose

STORCK (82) schreibt 1968 wörtlich: "Selbst für den Geübten ist es schwierig, im Einzelfall das Melanom differentialdiagnostisch abzugrenzen und auch für den erfahrenen Histologen ist es außerordentlich schwer zu unterscheiden, ob ein aktiver Pigmentnaevus bereits maligne entartet ist oder ob er erst im Begriff steht, dies an einzelnen Stellen zu tun." Es wurden 63 Hautläsionen gezählt, die mit einem malignen Melanom verwechselt werden können. Ist aus dem klinischen Aspekt die Diagnose nicht zweifelsfrei zu stellen, so sollte der Dermatologe zusammen mit einem Pathologen die Diagnose stellen. In Anlehnung an SCHNYDER 1970 (77) müssen besonders folgende Hautveränderungen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden:

Wichtigste Differentialdiagnose des malignen Melanoms

1. Gutartige Tumoren:

Angiom und Angiokeratom
Granuloma teleangiectaticum
Histiocytom
Melanoma juvenile Allen-Spitz
Naevus coeruleus
Naevus naevocellularis
Verruca seborrhoica senilis
Verruca vulgaris
Glomustumor
Mastocytoma circumscriptum
Melanoakanthom
Keratoakanthom
Naevus sebaceus
Neurofibrom
Subunguale Hämorrhagie

2. Präkanzerosen:

Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh
Bowensche Präkanzerose

3. Semimaligne Tumoren:

Pigmentiertes Basaliom
Arningsches Karzinoid
Fibrosarcoma protuberans Darier

4. Maligne Tumoren:

Carcinoma spinocellulare
Bowensches Karzinom
Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum Kaposi

5. Dermatosen:

Lues III
Lichen ruber verrucosus
Lupus vulgaris

Stadieneinteilung

1966 wurde die TNM - Classification of Malign Tumor von der Union International Contre le Cancer (UICC) eingeführt, die für das Melanom der Haut folgende Einteilung, hier verkürzt dargestellt, empfiehlt:

- | | |
|----|--|
| TO | Kein Primärtumor. |
| T1 | Oberflächlicher Tumor mit maximaler Ausdehnung von 2 cm. |
| T2 | Tumor mit einer maximalen Ausdehnung von 5 cm oder mit einer minimalen Infiltration in die Dermis, unabhängig von der Größe. |

- T3 Tumor mit einer maximalen Ausdehnung von 5 cm oder mit einer tiefen Infiltration in die Dermis, unabhängig von der Größe oder mit Satellitenknoten bis zu 5 cm vom Tumor entfernt.
- N0 Keine palpablen Lymphknoten.
- N1 Bewegliche homolaterale Lymphknoten.
- M0 Keine Fernmetastasen nachweisbar.
- M1 Fernmetastasen vorhanden mit außer-regionalen Lymphknoten oder mit Satellitenknoten, die weiter als 5 cm vom Tumor entfernt liegen.

Die "T"-Stadien berücksichtigen einerseits die flächige Ausdehnung, andererseits die tiefe Invasion des Melanoms. PETERSEN (71), MEHNERT (52), Mc LEOD (49) und LAWRENCE (43) haben jeweils eine andere Einteilung vorgeschlagen, doch immer die Invasionstiefe als Einteilungskriterium genommen. Mc NEER (50) und Mc BRIDE (47) haben jeweils eine klinisch-pathologische Einteilung vorgenommen und das anbehandelte Melanom mit oder ohne Metastasen in die Einteilung mit aufgenommen. Gleichfalls hat W.H.CLARK 1967 eine Einteilung vorgenommen, die den klinischen Befund sowie das histopathologische Substrat berücksichtigt und wie folgt lautet:

1. Malignes Melanom auf dem Boden einer Melanosis circumscripta praecancerosa Dubreuilh
2. Superfiziell-spreitendes Melanom
3. Knotiges Melanom.

All diese Stadieneinteilung finden in den großen Behandlungszentren keine Verwendung, sondern die nachstehende Einteilung nach OLSEN, sodaß auch wir, im Hinblick auf die Vergleichbarkeit, uns der allgemeinen Usance anschließen.

MAILLARD 1971 (46) hat in der "T"-Gruppe noch die Einteilung T4 für Metastasen in unmittelbarer Nähe des Tumors aufgenommen. Aber auch die TNM-Classifikation wird in der Literatur selten erwähnt. Die gebräuchliche Einteilung, die OLSEN 1967 (62) angegeben hat, lautet wie folgt:

- Stadium I: Kein klinisches Zeichen für Metastasen.
- Stadium II: Klinisch vergrößerte und verdächtige regionale Lymphknoten und/oder einige Satelliten in der Nähe des Primärtumors.
- Stadium III: Andere Zeichen für Metastasen, andere veränderte Lymphknoten, Hautmetastasen entlang der Lymphabflußwege, Fernhautmetastasen und viscerale Metastasen.

SYLVEN schließt genau wie das TNM-System in seine erste Gruppe die Satelliten ein. OLSEN (62) schreibt dazu: "In my opinion however, it is important to make a distinction between melanomas without any signs of metastases and melanomas with metastases, however small and fet they may be, because this is what changes the prognosis."

Therapie

1908 wurde von PRINGLES das operative Vorgehen beim malignen Melanom empfohlen. 1933 führte MIESCHER die postoperative Bestrahlung ein, wobei er später auch die präoperative Bestrahlung ausführte. Durch die Weiterentwicklung der Nah- und Weichbestrahlung, der schnellen Elektronen und der Radioisotopen wurde auch die reine Strahlentherapie vorgeschlagen.

Die "Nur-Strahlentherapie" scheiterte an der hohen Strahlenresistenz der Tumorzellen. 1968 berichtet BOHM (12), daß mit einer Nahbestrahlung von 18000 R nur oberflächliche Teile des Tumors mit Sicherheit irreversibel geschädigt werden. GRIMM 1971 (23) berichtet, wonach nach einer Bestrahlung mit 20000 R bis 22500 R noch bei 1 - 3 % der Kulturen Zellteilungen nachgewiesen werden konnten. Auch Laser-Strahlen haben sich, trotz ihrer selektiven Absorption an pigmentierten Stellen wegen der geringen Eindringtiefe nicht durchsetzen können.

Nicht allein bei der Strahlentherapie, sondern auch bei der Anwendung einer Vorbestrahlung wurde immer wieder auf die Hyperaemisierung und damit auf die Begünstigung der Zellausschwemmung hingewiesen.

WEITZEL (91) legte 1970 von der Universitäts-Strahlenklinik Heidelberg, folgende 5-Jahre-Überlebensraten im Stadium I vor:

	Zahlen der Literatur	Strahlenklinik Heidelberg
Strahlentherapie	61,5 %	61,7 %
Vorbestrahlung + Exci- sion	54,7 %	92,4 %
Excision + Nachbestrah- lung	36,7 %	53,5 %
Operationstherapie	60,0 %	-

Das gute Ergebnis von 92,4 % wurde mit nur 12 Patienten erzielt. In der Düsseldorfer Hautklinik wurde laut HORN-STEIN 1970 (31) in einer einmaligen Sitzung mit 6000-8000 R eine Vorbestrahlung durchgeführt und dann sofort die Exci-sion ausgeführt. Diese Therapie wurde bei insgesamt 36

Patienten angewendet, wobei 6 Patienten vor der Behandlung bereits Metastasen aufwiesen. Während des Beobachtungszeitraumes wurden 3 Todesfälle registriert, so daß eine 3-Jahres-Überlebensrate von ca. 92 % erreicht wurde. Laut weiteren Mitteilungen aus dem Jahr 1970 wird in der Hautklinik Bonn (80) und an der Warschauer Dermatologischen Klinik (2) die Vorbestrahlung vorgenommen. Ein Hauptargument für die Vorbestrahlung liegt, so HUG 1969 (33), in der Wahrscheinlichkeit, die Aussaat vitaler Zellen erheblich zu reduzieren, wobei allerdings eine Verödung der Lymphbahnen durch die Vorbestrahlung keine wesentliche Rolle spielen dürfte. Die Befürworter der Vorbestrahlung sehen in dieser Methode die Möglichkeit, den chirurgischen Eingriff auf den Restherd zu beschränken, oder nach HORN-STEIN 1970 (31) 2 - 3 cm im Gesunden zu excidieren und damit kosmetisch ein befriedigenderes Ergebnis zu erzielen. Andererseits hat OLSEN schon 1967 (61) darauf hingewiesen, daß nach einer Strahlentherapie die Metastasenrate höher ist als bei einer ausgedehnten Excision, so daß neben anderen deutschen Kliniken die Chirurgische Klinik und die Dermatologische Klinik der Universität München 1967 die Vorbestrahlung beim Melanom eingestellt haben.

WEITZEL (91) schreibt 1970 zur Methode der postoperativen Strahlentherapie, daß diese "Methode ganz allgemein, d.h. nicht nur beim Melanom, ein recht fragwürdiger Notbehelf ist." Die Strahlen treffen hier ein geschädigtes Gebiet und führen leicht zu Wundheilungsstörungen und zu Nekrosen, so daß Rezidive erst verspätet diagnostiziert werden können. Trotz dieser Bedenken sind die Resultate, die das Kantonsspital in Chur, Schweiz (WIESER, 1970 (92)) und die Universitäts-Hautklinik in Debrecen/Ungarn (SZODORAY 1970 (76)) vorlegen, noch befriedigend.

Chirurgische Behandlung

Falls die Diagnose nicht eindeutig auf ein malignes Melanom hinweist, so sollte in Allgemeinnarkose eine Excision mit 1 cm im Gesunden durchgeführt werden, um nach einem Schnellschnitt die Diagnose zu verifizieren. Jede Excision wird nur unter Allgemeinnarkose oder Leitungsanaesthesie vorgenommen, denn eine Lokalanaesthesie würde durch die Druckerhöhung eine Erweiterung der Lymphabflußwege nach sich ziehen und eine Ausschwemmung der Tumorzellen aus dem äußerst lockeren Gewebe mit sich bringen. OLSEN 1967 (61) warnt vor jeder Manschette, da sie zu einer zusätzlichen Traumatisierung führen würde und dieses unter allen Umständen vermieden werden sollte. Hingegen schlägt OLSEN vor, die Extremitäten hochzulagern, einerseits des Blutstroms wegen und andererseits, um leichter rund um die Extremitäten arbeiten zu können. Die Excision wird vorzugsweise mit dem Skalpell ausgeführt, denn nach dem Gebrauch des elektrischen Messers entsteht eine Verschorfung, die ihrerseits die Einheilung des Transplantates stört. Nach ausgeführtem Schnitt werden die blutenden Gefäße sofort mit der Klemme gefaßt und nach Beendigung der Exstirpation unterbunden. Die Blutstillung muß absolut einwandfrei sein.

Bezüglich der Ausdehnung der Excision hat BODENHAM (5) schon 1947 einen Sicherheitsabstand von 5 cm im Gesunden vorgeschlagen und dieser Abstand wird in der Literatur auch immer wieder hervorgehoben und nur selten, abgesehen von einigen Lokalisationen, unterboten oder überschritten. So beschränkt sich GRÜNEBERG 1966 (24) nach der praeoperativen Vereisung bei einem Melanom im Stadium T1 auf 2-3 cm. Die Excision soll bei einigen Lokalisationen mit folgendem Abstand im Gesunden erfolgen:

	OLSEN	BODENHAM
Fußsohle	2 cm	-
Gesicht	2 cm	1 cm
Rücken	5 cm	6-10 cm
übrige Lokalisationen	5 cm	5 cm

Warum gerade 5 cm den optimalen Sicherheitsabstand darstellen, konnte auch OLSEN nicht erklären; es zeigte sich aber, daß sich zentrifugal des Primärtumors erst eine gesunde Zone und dann eine Zone mit einzelnen Infiltrationen anschloß. Um auch diese Zone zu erfassen, sollten die erwähnten 5 cm eingehalten werden. OLSEN 1970 (63) berichtet, daß immer ca. 6 % Lokalrezidive auftreten, gleichgültig wie groß der gewählte Sicherheitsabstand bei der Excision ist. Allerdings vermindert eine Excision mit großzügigem Sicherheitsabstand beträchtlich die Häufigkeit von Metastasen.

PACK (66) hat 1952 die dreidimensionale Excision beschrieben, die die Haut, das subkutane Gewebe und die Fascia einschließt. Diese Ausführung hat auf Jahre hinaus die Tiefe der Excision bestimmt. OLSEN 1964 (60) hat sich eingehend mit der Frage der Fascienentfernung befaßt und, um Kenntnisse über Bau und Funktion der Fascie zu erhalten, Versuche mit Farbstoff-Injektionen durchgeführt. JOSSIFOW 1930 (39) hat ähnliche Versuche unternommen und schreibt dazu: "Indess erzielten weder ich noch andere Autoren, wenn wir die oberflächlichen Stämme durch Hauteinstich fühlten, eine Injektion tiefer Lymphgefäße und konnten also keine Verbindung der oberflächlichen Lymphgefäße mit den tiefen beweisen. Umgekehrt erreichten stets sowohl ich, als auch meine Schüler bei Injektion tiefer Lymphgefäße eine Injektion einzelner, oberflächlicher Lymphgefäße." OLSEN injizierte 0,1 ml Patent Blue und konnte anschließend die Füllung

der oberflächlichen Lymphabflußwege bis zur Fascia verfolgen, ohne sie je zu durchdringen. Es wurde also kein Abfließen in die Lymphabflußwege unterhalb der Fascia beobachtet. OLSEN (60) hat während Operationen den Farbstoff in Muskelgewebe unterhalb der Fascia injiziert und konnte dann Farbstoffansammlung im subcutanen Gewebe oberhalb der Fascia feststellen. Damit wurden die Beobachtungen von JOSSIFOW bestätigt. OLSEN (1964) schreibt: "It must be concluded that there is a very effective valve system in the lymphatic vessels where these vessels pass the fascia. This can be considered a barrier of some kind and should be left intact at operation." Die Existenz dieses sehr effektiven Ventilsystems, welches den Durchfluß nur vom subfascialen in das subcutane Gewebe erlaubt, haben ASKAR und KASSEM (1963) aufgrund von radiologischen Studien bestätigt.

Von OLSEN wurden 31 Patienten mit entfernter Fascia nachuntersucht und bei 45 % Patienten Metastasen innerhalb von 5 Jahren festgestellt. Bei 36 Patienten mit intakter Fascie wurden in 14 % der Fälle Metastasen innerhalb 5 Jahren festgestellt. Die Vergleichszahlen für Lokalisation an Händen und Füßen liegen zwischen 29% und 35 %, denn hier fehlt die Fascia ganz oder ist weniger gut ausgeprägt. Eine Erhöhung der Zahl der Lokalrezidive bei intakter Fascie konnte von OLSEN nicht festgestellt werden. In der Regel wird eine runde Excision ausgeführt, ausgenommen bei Melanomen an den unteren Extremitäten, dort ist eine ovale Excision mit dem größten Durchmesser gleichlaufend mit den Lymphabflußwegen angezeigt. Der kleine Durchmesser beträgt dann 5 cm, der große Durchmesser maximal 10 cm.

Der Wundverschluß wird mit Spalthaut-Transplantaten vorgenommen, wobei das Transplantat entnommen wird bevor das Melanom excidiert wird.

Laut BODENHAM 1972 (10) soll das Transplantat nicht von der gleichen Extremität entnommen werden, an der auch das Melanom lokalisiert ist, denn an der Entnahmestelle kommt es häufig zur Ausbildung von Hautmetastasen. Es wird angenommen, daß die Traumatisierung genügt, um dort Metastasen über das Lymphabflußsystem zu provozieren. Wird die Läsion mit direktem Wundverschluß versorgt, so hat W. JONES 1968 (38) eine 5-Jahresrate von 32,5 % bei 43 Patienten ermittelt, wobei die Vergleichszahl bei einer Spalthaut-Transplantation bei 57 % bei 21 Patienten liegt. Die Transplantate für die Gesichtsregion sollten aus der Supraclavicularregion entnommen werden. Aus kosmetischen Gründen wird im Gesicht- und Halsbereich oft dem Verschiebelappen oder der Lappenplastik der Vorzug gegeben.

Zum technischen Teil der Excision sollte noch angeführt werden, daß das Spalthaut-Transplantat allseitig 0,5 cm größer als die Wunde sein sollte, die Fixierung wird mit 4/0 Nylon oder Mersilen vorgenommen, wobei der Abstand zwischen den Stichen 2 cm betragen sollte. Das Transplantat wird mittels Polyurethan-Schwamm oder Paraffin-Watte komprimiert. BODENHAM 1972 (10) empfiehlt, wenn die absolute Blutstillung nicht gewährleistet ist oder postoperative Bewegungen nicht vermieden werden können, die Lappenplastik erst 48 Stunden postoperativ anzulegen. Das Transplantat hierfür wird bei dem ersten Eingriff entnommen, bei 1-3 Grad C feucht gelagert, nach 48 Stunden aufgelegt und erst am 6. postoperativen Tag mit einem Verband versorgt. Eine postoperative Entzündung ist kein alarmierendes Zeichen, denn TRITSCH (88) schreibt 1972: "Eine starke zellig-entzündliche Begleitreaktion in der Tumorperipherie ist beim malignen Melanom der Haut mit einer signifikant verlängerten Überlebenszeit der Tumorträger korreliert." Auch

BODENHAM hat 1972 (10) auf diese Erscheinung bei Regression hingewiesen und sie als Reaktion auf eine bakterielle Infektion oder als einen Defence-Mechanismus gewertet.

Ein Versuch mit einer iatrogenen Infektion wurde von BODENHAM nicht unternommen.

Allgemein kann man zur ausschließlich chirurgischen Therapie SPITALIER 1970 (75) nur beipflichten, der wörtlich schreibt: "Seule la chirurgie d'ablation est universellement reconnue comme traitement curatif, même si ses résultats restent dans l'ensemble décevants: nous n'avons pas mieux."

Präoperative Tiefenvereisung

Vor der Excision eines Melanoms kann eine Vereisung mit flüssigem Stickstoff in 1 - 3 Minuten vorgenommen werden, wie GRÜNEBERG (24) es 1966 angegeben hatte. Dadurch soll eine Zellabsiedelung während der Excision vermieden werden, denn es ist bekannt, daß schon allein eine Palpation des Tumors zu einer Aussaat führen kann. Diese Ansicht wurde bekräftigt durch den Nachweis von HEITE und WAGNER 1966 (27), die während der Operation Geschwulstzellen im strömenden Blut nachgewiesen haben. Um Gefäßveränderungen feststellen zu können, hat KRINITZ 1970 (42) berichtet, daß 10 mm von der Vereisung entfernt kein meßbarer Temperaturabfall mehr gemessen werden konnte. Da bei der Excision mindestens 10 mm von der Vereisungsgrenze entfernt excidiert wird, könnten Gefäßreaktionen unberücksichtigt bleiben.

Exstirpation der Lymphknoten

PRINGLE hat 1908 in England die Ausräumung der regionalen Lymphknoten beim malignen Melanom empfohlen. Diese Therapie wurde 1941 in den USA allgemein bekannt und ab 1945 von PACK ausgeführt, nachdem er nachwies, daß sich bei klinisch negativen Lymphknoten nach besonders vielen Schnittpräparaten doch ein positiver Befund in 25 bis 30 % der Fälle ergab. Seither wird in vielen bedeutenden Behandlungszentren der USA die Ausräumung der Lymphknoten routinemäßig durchgeführt.

Die klinisch negativen Lymphknoten können also histologisch ein positives Ergebnis erbringen. Die Prozentzahl der klinischen Fehldeutung schwankt erheblich je nach Autor und ergibt im Überblick folgendes Bild:

GOLDSMITH	(21)	1970	83 %
GARTMANN	(20)	1972	50 %
MOORE	(57)	1971	30 %
Mc NEER	(50)	1964	23 %
Mc LEOD	(48)	1968	9 %
DAVIS	(17)	1971	5 %

Daraus wird ersichtlich, daß GOLDSMITH (21) auf Grund seiner Erfahrungen im Memorial Hospital, New York, für die prophylaktische Ausräumung plädiert, auf der anderen Seite ist es verständlich, wenn DAVIS (17) auf Grund der angegebenen 5 % vom Princess Alexandra Hospital in Brisbane, Australien, fragt, ob es vertretbar sei, 19 unnötige Ausräumungen vorzunehmen, um beim 20. Patienten erfolgreich zu sein.

Für eine prophylaktische Ausräumung spricht eine Aufstellung von THURSTON 1966 (86), die mit Zahlen aus dem Jahre 1970 erweitert wurde.

Autor	Nur Excision 5 J. Überl.R.	Excision + proph. Ausr. bei neg.Histol. 5 J. Überl.R.
DALAND 1959	56 %	71 %
CHARALAMBIDIS 1962	35 %	75 %
MEYER 1957	47 %	71 %
GOLDSMITH 1970	68 %	78 %

GOLDSMITH glaubt, daß 10 % Unterschied bei der 5 Jahre-Überlebensrate für ein positives Votum für die prophylaktische Ausräumung ausreicht. Berücksichtigt man, daß maligne Melanome mit geringerer Ausdehnung nur mit der Excision therapiert wurden, so müßte diese Patientengruppe a priori eine bessere Prognose haben. In den von GOLDSMITH vorgelegten Zahlen hat aber gerade diese Patientengruppe eine um 10 % schlechtere Prognose. GOLDSMITH hat im weiteren bei 707 Patienten im Stadium I die Rezidivrate errechnet und festgestellt, daß nach Exstirpation in 19 % der Fälle, ohne Exstirpation in 52 % der Fälle Rezidive aufgetreten sind.

Das Hauptargument der Gegner einer prophylaktischen Ausräumung besteht in den vielen "überflüssigen" Eingriffen. Bei DAVIS sind es 95 %, bei OLSEN und BODENHAM 80 %, wobei gleichzeitig auf die allgemeinen Folgeerscheinungen hingewiesen wird, die sich wie folgt zusammenfassen:

1. Nach En-bloc Operationen wurden besonders häufig Hautmetastasen beobachtet.
2. In 30% der Fälle traten Oedeme an den Extremitäten auf, die die Beweglichkeit erheblich einschränkten.
3. Todesfälle wurden mit Fernmetastasen beobachtet, nachdem in den Lymphknoten histologisch keine Metastasen nachgewiesen werden konnten.
4. Die Traumatisierung bei Eingriffen fördert die Auswanderung von Tumorzellen und damit die Metastasenbildung.
5. Die Verbesserung der 5-Jahresrate konnte nicht allgemein nachgewiesen werden.
6. Es ist nicht anzunehmen, daß alle Mikrometastasen eine weitere Infiltration einschließen.
7. Der Krankenhausaufenthalt wird um zusätzliche 14 - 21 Tage verlängert.
8. Die Exstirpation zu einem späteren Zeitpunkt nach positivem klinischen Befund ist möglich.

BODENHAM 1969 (6) weist darauf hin, daß eine Hyperplasie der regionalen Lymphknoten auch als immunologische Aktivität gedeutet werden kann und dieser Prozeß eine Regression, einen Stillstand oder eine Verlangsamung im Krankheitsablauf darstellen kann. Wir stimmen mit BODENMAN (7) überein, der 1970 schreibt: "The lymph nodes, an essential part of the immuno-defence mechanism should be left alone unless they have failed. There is no support that I can find to justify prophylactic lymph node dissection."

VERONESI 1970 (89) stellt sich selbst die Frage, ob er nun für oder gegen eine prophylaktische Ausräumung sei und beantwortet sie wie folgt: "En toute honnêteté, je dois dire qu'il est impossible de répondre aujourd'hui à

cette interrogation, faute de données obtunues sur la base d'expérimentations cliniques controlées."

Diese schwierige Entscheidung zeigt auch folgende Aufstellung, die einige Behandlungszentren mit der von ihr angegebenen Therapie aufzeigt:

Prophylaktische Exstirpation

Memorial Hospital, New York	1970
Chirurgische Klinik der M. Luther Universität Halle-Wittenberg	1972
Med.College of Virginia, Richmond	1972
University of Sydney	1969
Roswell Park Memorial Inst., Buffalo	1971
Montreal General Hospital	1971
Royal Melbourne Hospital	1970
Instituto Naz. dei Tumori, Milano	1970
Univ.Kliniken, Liège	1968

Therapeutische Exstirpation

Welsh.Nat.School of Medicine, Cardiff	1968
Universitätshautklinik Köln	1972
Dermat.Univ.Klinik Zürich	1968
Edmonton Clinic, Univ.of Alberta	1966
Hospital Saint-Louis, Paris	1966
The Finsen Inst. Copenhagen	1970
Hautklinik, Univ.Mainz	1964
Frènychay Hospital Bristol	1970
Univ.Kliniken München	

Ist die Indikation zur Lymphknotenexstirpation gegeben, so werden mit der Monobloc-Excision die besten Resultate erzielt. Sie wird dann angewendet, wenn sich das Melanom in der Regio inguinalis oder axillaris und in der Kopf-

Hals-Region befindet, und zwar laut KÄSTLER 1972 (42) bis zu einer Distanz von 15 - 20 cm von den Lymphknoten entfernt. Mc LEOD 1968 (48) gibt die Häufigkeit der Rezidivfälle in Prozenten nach Lymphknotenausräumung an:

Gleichzeitige Exstirpation	37,2 %
Verzögerte Exstirpation	21,7 %
Monobloc	11,3 %.

Auch über den Umfang der Exstirpation bestehen unterschiedliche Meinungen. OLSEN 1967 (61) empfiehlt nicht die totale abdomino-inguinale, sondern nur die inguinale Ausräumung einschließlich der Lymphknoten, die sich gerade oberhalb des Ligaments befinden. OLSEN ist der Meinung, daß Patienten mit intraabdominalen Lymphknotenmetastasen außerhalb der Operabilität liegen.

Abschließend sollen die Kriterien aufgeführt werden, die nach DAVIS 1971 (17) selten zu einer Lymphknotenexstirpation führen:

1. Das Melanom liegt in einem Gebiet der unvorhersehbaren Lymphabflußwege, z.B. in der Mitte des Rückens.
2. Das Melanom liegt weit von den regionalen Lymphknoten entfernt, z.B. am Unterschenkel oder Unterarm.
3. Das Melanom ist klein, flach und nicht ulceriert.
4. Das Melanom hat seine Größe nicht oder nur sehr geringfügig während einer Zeitspanne von Jahren verändert.
5. Die Malignitätsveränderungen sind begrenzt auf die Epidermis.

6. Das Melanom hat sich auf dem Boden einer Praecancerose Hutchinson entwickelt.
7. Bei weiblichen Patienten.

DAVIS gibt andererseits einige Voraussetzungen an, bei dessen Eintreffen die Exstirpation auch bei klinisch negativen Knoten mindestens zu erwägen wäre:

1. Das Melanom befindet sich in unmittelbarer Nähe der regionalen Lymphknoten.
2. Das Melanom hat eine Lokalisation, die allgemein eine schlechte Prognose erwarten läßt.
3. Die Läsion ist groß, ulceriert, knotig und zeigt ein schnelles Wachstum. Es besteht der mikroskopische Nachweis einer tiefen Invasion oder einer Invasion der Lymphabflußgefäße. Dieser Punkt ist von besonderer Wichtigkeit.
4. Das Melanom ist anbehandelt.
5. Der Patient ist männlichen Geschlechtes.

Perfusions-Therapie

Entweder kann die endolymphatische Perfusion durchgeführt werden, wie sie STEWART 1966 (81) nach der Methode von Thépot angegeben hat. Die verwendeten antimetabolischen Substanzen verlassen aber das lymphatische System, auch wenn sie an ein Vehikel gebunden sind. Von Erfolgen mit dieser Therapie kann nicht berichtet werden.

Anders die Isolations-Perfusion, die bei Melanomen an den Extremitäten angewandt wird und auch Erfolge zu verzeichnen hat. Der Grundgedanke der Perfusion liegt

darin, daß eine hohe Dosis Cytostatica nur in die Gefahrenzone appliziert wird, um eine Knochenmarksschädigung zu verhindern. Zur Durchführung werden die großen arteriellen und venösen Gefäße der Extremität an eine oxygenierende Pumpe angeschlossen. Collateral-kreisläufe müssen unterbunden werden, damit die Leakage unter 15 % bleibt. Das System enthält 500 ml heparinisiertes Blut, dann werden Paraverin und Cytostatica zugesetzt. Die Flußrate beträgt 75 ml in der oberen und 100 bis 150 ml/Minute für die untere Extremität. Nach 60 - 90 Minuten Perfusion wird die Extremität mit 500 ml Lösung durchspült. Die Perfusions-Therapie wird am häufigsten bei klinisch positiven Lymphknoten eingesetzt und soll die häufig auftretenden Lokalrezidive und Hautmetastasen möglichst verhindern.

Mc BRIDE (47) berichtet 1970 von den Erfahrungen bei 204 Patienten, die im Anderson-Hospital in Houston mit der Perfusion therapiert wurden. Die angegebene 5-Jahresrate von 70,7 % bei der konventionellen Therapie steigt mit der Perfusion auf 84,4 %. Diese Zahlen entsprechen dem Stadium I. Bei allen Stadien zusammen ergibt sich 51,0 % bei konventioneller Therapie und 61,1 % bei der Perfusions-Therapie. Schon 1965 hat STEHLIN (78) von seinen Erfahrungen mit 339 Patienten mit Perfusions-Therapie berichtet und eine Rezidivquote bei konventioneller Therapie an den unteren Extremitäten von 34 % gegenüber 6,4 % bei Perfusions-Therapie errechnet. Auch Mc BRIDE berichtet von einem ähnlichen prozentualen Rückgang der Rezidivrate von 20 % auf 4 %. Die von STEHLIN 1969 (79) angegebene hypertherme Perfusion mit ca. 46 Grad C Durchflußtemperatur hat nicht den gewünschten Erfolg gezeigt. Eine weitere Verbesserung der Perfusions-Therapie kann nur durch das Angebot von besseren Cytostatica erfolgen.

Immunotherapie

Nachdem MANSELL und LEWIS unabhängig voneinander 1967 Melanom-Antikörper nachgewiesen haben, kann die Existenz einer tumorspezifischen Immunität angenommen werden. LEWIS 1969 (44) hat das Serum von 103 Patienten auf Antikörper untersucht und auch in 1,3 der Fälle nachgewiesen. Es zeigte sich, daß die Antikörper nur im Anfangsstadium der Malignität nachzuweisen waren und im fortgeschrittenen Stadium verschwinden. Bei näherer Untersuchung ergaben sich 2 Typen von Antikörpern, einmal auf Grund von Antigenen im Cytoplasma, welche in 100 % der Fälle nachgewiesen werden konnten, andererseits Antikörper gegen Antigene der Zellmembran. Es konnte allerdings nicht festgestellt werden, ob das Membran-Antigen immer vorhanden ist oder nur dann, wenn auch die Antikörper nachgewiesen werden konnten.

Um diese Immunität zu aktivieren, wurden lt. HUNTER 1970 (35) 19 Patienten mit Hautmetastasen mit aktivem Vaccinia-Virus geimpft. MILTON (56) hat bis 1971 60 Patienten mit der gleichen Therapie behandelt, und auch er kann nur von einer vorübergehenden und lokalen Regression berichten. TRITSCH 1970 (87) therapierte 23 Patienten an der Universitäts-Hautklinik Köln mit devitalisierten Melanom-Autohomogenat-Suspensionen und mit Melanom-Autohomogenat-Suspensionsfiltraten. Es kam zu Hautreaktionen, ohne daß Regressionen beobachtet werden konnten. Auch die Behandlung mit Freundschem Adjuvans oder die Transfusion von Leukozyten brachte keine Erfolge. Warum die Immunität so gering ist, kann in der hypothetischen Annahme liegen, daß die Antikörper die Zellmembran nicht passieren können oder durch die Neutralisation der Antigene durch Antikörper oder durch die kompetitive Hemmung der immunokompetenten Zellen durch humorale Antikörper.

Zusätzliche Therapie

In jedem Behandlungszentrum wurde im fortgeschrittenen Stadium eine Chemotherapie betrieben. So berichtet MOORE 1971 (57) mit Versuchen von 32 Cytostaticas, die alleine oder in Kombination bei 113 Patienten angewandt wurden. Nur bei 7 Patienten zeigte sich eine Regression während mindestens eines Monats mit einer Verkleinerung des Tumors um 50 % der ursprünglichen Ausdehnung. Kein Autor berichtet von Erfolgen mit einem Cytostatica (1, 5, 6, 14, 18, 20, 55, 61, 65, 69).

Über die rhinochirurgische Hypophysektomie, von der MENNING 1970 (53) berichtet hat, liegt nur wenig Erfahrung vor. Die größte Erfahrung hat ANGELL JAMES, England, der bei 8 Patienten eine Ektomie vorgenommen hat wobei nur eine Remission von einem 1/2 Jahr beobachtet werden konnte.

Maligne Melanome an Händen und Füßen

Dem chirurgischen Eingriff sind an Händen und Füßen anatomische Grenzen gesetzt, will man nicht eine weitgehende Funktionseinschränkung in Kauf nehmen. Zu der Einschränkung des chirurgischen Eingriffs kommt noch das Fehlen einer ausgeprägten Muskelfascie an Händen und Füßen hinzu, so daß eine lymphogene Metastasierung frühzeitig erfolgen kann. Beide Kriterien führen zu einer generell schlechteren Prognose.

Die Häufigkeit ist gering, laut MAILLARD 1973 (45) entfallen 4 % auf die Lokalisation an den Händen und 12 % auf die Füße, errechnet auf Grund von 623 Patienten. Die

weiblichen Patienten sind auch hier öfters betroffen, wobei es besonders die älteren Patientinnen über 60 Jahre sind. PETERSEN 1968 (71) weist darauf hin, daß besonders die Ferse und die Fußsohle im Bereich des Gewölbes betroffen ist und in 56 % der Fälle das Melanom größer als 20 mm und in 23 % größer als 30 mm ist.

Subunguale Melanome treten mit einer Häufigkeit von 2,5 % auf, wie PACK 1967 (68) auf Grund von 2824 behandelten Patienten errechnet hat. Die Symptome, die zu der Diagnose eines subungualen malignen Melanoms führen sind:

- Pigmentation des Nagelbettes
- Läsionen mit Nagelbett
- Gestörtes Nagelwachstum mit Deformität
- Nagel teilweise oder ganz abgehoben
- Ulzeration und Blutung eines Pigmentmals
- Wachstum und Schmerzen eines Pigmentmals
- Lymphknotenschwellung

PACK stellte fest, daß von den 72 vorgestellten Patienten bereits 38 % vergrößerte Lymphknoten aufwiesen.

In Anlehnung an DAS GUPTA 1965 (16) und an MAILLARD 1973 (45) müssen folgende Hautveränderungen differentialdiagnostisch gegenüber dem subungualen malignen Melanom abgegrenzt werden:

Wichtigste Differentialdiagnosen:

- Angiokeratom
- Angiom
- Botryomykose

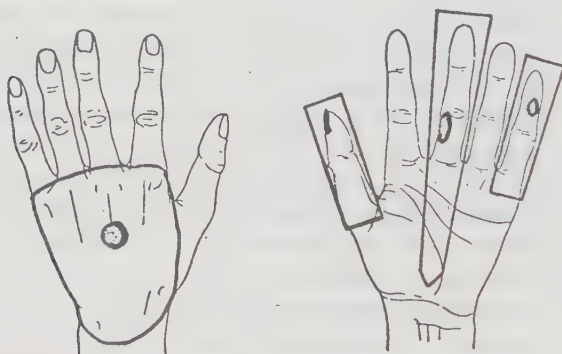
Carcinoma spinocellulare
Glomustumor
Granuloma pediculatum (pyogenicum)
Histiozytom
Keratosi subunguales
Kartilageniäre Exostose
Naevus coeruleus
Naevus pigmentosus
Onychomycosis nigricans
Paronychia
Sarcoma idiopathicum multiplex
haemorrhagicum Kaposi
Subunguales Epitheliom
Subunguales Hämatom
Verruca plantaris
Verruca seborrhoeica

Bei der Lokalisation an den Phalangen ist lt. OLSEN 1967 (61) eine Exarticulation im Metacarpo- bzw. Metatarso-Phalangealgelenk angebracht.

Befindet sich das Melanom an der Phalanx proximalis so rät OLSEN einen weiteren Hautbezirk über dem Metatarsal- bzw. Metacarpalknochen zu entfernen, um die Radikalität zu wahren. MAILLARD führt in diesem Fall schon die Metacarpocarpal- oder Metatarsotarsal-Amputation durch. Diese Amputation wird auch von PACK bei jedem Subungual-Melanom durchgeführt. Bei einem subungualen Melanom am Daumen setzt MAILLARD nur die Phalanx distalis pollicis ab, um damit die Funktionsmöglichkeit weitgehend zu erhalten.

Bei der Lokalisation an der Dorsalseite soll die Excision möglichst weit im Gesunden erfolgen. Bei der Lokalisation an der Fußsohle empfiehlt OLSEN (61) nur eine Excision von

2 cm im Gesunden, denn eine weitgehendere Excision würde die Funktion stark einschränken. Die Wunddeckung muß in diesem Fall mit einem Transplantat des Fußrückens erfolgen, wobei nach Übertragung der Fuß über 3 - 4 Wochen nicht belastet werden darf.



Ausdehnung des operativen Eingriffs an Händen und Füßen

	Lokalisation	Eingriff	Ausdehnung
Hände	Dorsalfläche	Excision	5 cm Abstand
	Palmarfläche	Excision	5 cm Abstand
	Proximale Phalanx	Amputation	Metacarpocarpeal Gelenk
	Distale Phalanx	Amputation	Metacarpophalangeal Gelenk
Füße	Dorsalfläche	Excision	5 cm Abstand
	Plantarfläche	Excision	2 cm Abstand
	Proximale Phalanx	Amputation	Metatarsotarseal Gelenk
	Distale Phalanx	Amputation	Metatarsophalangeal Gelenk

Zeichnung in Anlehnung an MAILLARD 1973 (45).

Wie schon erwähnt, ist die Prognose bei malignen Melanomen an Händen und Füßen äußerst schlecht, denn neben der eingeschränkten Radikalität des Eingriffs kommt auch noch die laufende Traumatisierung des malignen Melanoms hinzu, so daß sich dieses bei der Erstbehandlung oft in einem großen ulcerierten Zustand zeigt. Von 72 Patienten mit einem subungualen malignen Melanom hatten 36 % bei der Erstbehandlung bereits histologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen (PACK, 1967 (68)).

Die Prognose im einzelnen ergibt sich aus der Zusammenstellung folgender 5-Jahre-Überlebensraten:

Stadium	I + II	I	II	Autor
Hand	39 %			MAILLARD (45)
Fuß	28 %			"
Fußsohle	20 %			"
Subungual	32 %			"
"	23 %			PETERSON (71)
"		46 %		PACK (68)
"		50 %	16 %	DAS GUPTA (16)

Ob eine hohe Amputation, wie sie vor 20 Jahren von PACK und FORTNER propagiert wurde, bessere Erfolge erbringen würde, ist ungewiß. LAWRENCE 1972 (43) kann bei 54 Patienten mit Amputation von einer 33%igen 5-Jahresrate und BOOHER 1969 (13) bei 46 Patienten von einer 33%igen 5-Jahresrate berichten.

Zu berücksichtigen ist, daß in einem frühen Stadium die Amputation noch nicht nötig und in einem späten Stadium ein solcher schwerer Eingriff nicht mehr gerechtfertigt erscheint. Anstelle der Amputation sollte die Möglichkeit einer Integumentektomie, wie sie HUESTON 1970 (32)

an 7 Patienten ausgeübt hat, berücksichtigt werden. Sie wurde bei multiplen, weit verstreuten Intransit-Metastasen angewandt, wobei Haut, subcutanes Gewebe und die Fascie von der Leiste bis zur Fußsohle entfernt wurden. Die Wunddeckung erfolgt mit einem großflächigen Transplantat aus der Rückenregion, so daß der Patient nach 2-3 Wochen mit der Bewegung beginnen und nach 4-6 Wochen das Krankenhaus verlassen kann. JONES 1972 (37), der ebenfalls diese Methode angewandt hat, führt erst eine Perfusion durch und verschont das Knie bei der Integumentektomie.

Metastasierung

Die Tumorzellen liegen in einem lockeren Gewebe unmittelbar bei den Gefäßen und oft nur durch das Endothel getrennt, so daß verschiedene Autoren nach einer Melanom-Excision eine massive Einschwemmung von Tumorzellen nachweisen konnten. Damit ist die Absiedelung in die Umgebung und in die regionalen Lymphknoten eine Frage der Zeit und der Entwicklung.

Die Metastasierung erfolgt entweder durch die Lymphabflußwege und kann an allen Hautpartien und in den Lymphknoten zu Metastasen führen. Die haematogene Metastasierung führt zu visceralen Metastasen in Lunge, Leber und Hirnstamm. OLSEN 1967 (62) nimmt an, daß es einen weiteren Weg der Metastasierung gibt, denn die Fernhautmetastasen treten oft in den symmetrischen Gebieten am gleichen Patienten auf und zwar öfters am Rumpf als an den Extremitäten und Kopf. Im weiteren metastasiert ein Primärtumor, der nicht an den Extremitäten lokalisiert ist, selten in die Extremitäten und nie in die Füße. OLSEN vermutet, daß es sich um eine chemische Aktivität, die über die dendritische Verzweigung der Melanozyten weitergegeben wird und zur

Malignität führt. OLSEN beschreibt daher das Melanom "as a systemic disease rather than a local skin cancer which sends out metastases." Eine weitere Möglichkeit der Metastasierung wäre durch Photonen gegeben, wie sie STSCHURIN 1973 (84) in folgendem Versuch nachgewiesen hat. 2 Zellkulturen werden durch ein Quarzglas getrennt, 1 Kolonie wird mit einem Virus, mit einem Quecksilber-II-Chlorid oder mit UV-Strahlen geschädigt. Bald darauf zeigt die 2. Zellkolonie die gleichen Schadenssymptome, ohne daß die Viren oder das Sublimat in der 2. Kolonie nachgewiesen werden konnten. STSCHURIN nimmt an, daß es Photonen im UV-Bereich sind, die die Information durch das Quarzglas hindurch weitergeben. Gleichzeitig wurden die Strahlungen der Zellen gemessen, die eine gleichmäßige Frequenz aufwiesen. Nach Einbruch der Viren wurde der Photonenstrom sofort unterbrochen, wurde kurz darauf wieder wahrgenommen, so daß ein Ab- und Anschwellen zu verzeichnen war, bis der Strom der Photonen endgültig zum Erliegen kam.

Das durchschnittliche Zeitintervall zwischen der Erstbehandlung und dem Auftreten von Metastasen beträgt lt. MILTON 1969 (54)

beim Lokalrezidiv	11 Monate
bei Metastasen über dem Lymphabflußsystem	18 Monate
bei Lymphknoten-Metastasen	20 Monate
bei visceralen Metastasen	40 Monate

Bei 25 Patienten der Dermatologischen Klinik, München, betrug die entsprechende Durchschnittszahl bei Lymphknoten-Metastasen 17 Monate.

Die Intervalle zwischen Erstbehandlung und Auftreten der Lymphknoten-Metastasen zeigt bei der Aufteilung auf die einzelnen Jahre folgendes Bild:

Intervall Jahre	OLSEN 1964(60)	JONES 1968 (38)	Dermatolog. Univ.Klinik München
Bis 1	56 %	74 %	52 %
1 - 2	25 %	14 %	48 %
über 2	19 %	12 %	

Die Therapie für lokale und regionale Hautmetastasen besteht in der bereits beschriebenen ausgedehnten Excision, für Fernhautmetastasen empfiehlt OLSEN 1970 (63) eine Excision mit 0,5 - 1 cm im Gesunden. Im fortgeschrittenen Stadium steht als palliative Behandlung sogenannte heiße Lymphographie mit Injektion von radioaktiver Flüssigkeit und die Chemotherapie zur Verfügung.

Prognose

1952 hat PACK (66) erstmalig eine große Serie von 1190 Fällen in einem Report analysiert. Von 1917 - 1925 wurde eine Lymph-Jahres-Rezidivfreiheit von 10 % und bis 1935 mit 16,7 % angegeben. Ab 1940 wurde im Memorial Hospital in New York die radikale Excision weit im Gesunden eingeführt, so daß 1952 für das Stadium I 40,5 % und 1955 71,5 % angegeben werden konnten. Damit ist die Prognose für ein Melanom im Stadium I ähnlich wie diejenige für ein Colon- oder Rektum-Carzinom.

Die Prognose setzt sich aus verschiedenen Kriterien zusammen, die zur Übersicht tabellarisch aufgeführt werden.

Geschlecht	Fernmetastasen
Lokalisation	Lymphknoten-Metastasen
ulceriert	Flächen-Ausdehnung
traumatisiert	Tiefen-Ausdehnung
pigmentiert	Gefäß-Infiltration
Mitosen	Vorstufe des Tumors
Wachstumsrate	Form des Tumors
Satelliten	Zelltyp des Tumors

Um die aufgeführten Kriterien auswerten zu können, hat COCHRAN ein "Prognostic score sheet" ausgearbeitet, welches von HARDMEIER (25) 1970 und von MAILLARD 1971 (46) ergänzt wurde. Über ein Punkteschema kann somit errechnet werden, ob die Prognose günstig, ungewiß oder ungünstig ist. BODENHAM (8) hat 1971 ein ähnliches Schema vorgestellt, die Addition und Subtraktion von Zahlenwerten ergibt hierbei die voraussichtliche 5-Jahres-Überlebensrate.

Die Kriterien im einzelnen beeinflussen die Prognose wie folgt:

Beim Faktor Geschlecht haben die weiblichen Patienten eine günstigere Prognose von ca. 10 %, wobei der Vorteil nach der Menopause oder nach dem Auftreten der ersten Metastasen verschwindet. Die Prognose bezogen auf die Lokalisation ergibt für den Rumpf eine schlechte, für die obere Extremität eine mäßige und für die untere Extremität sowie für den Kopf- und Halsbereich eine günstigere Prognose. Die Wachstumsrate schlägt sich nieder

in dem Zeitintervall zwischen den ersten Symptomen und der Erstbehandlung. Wurde die Behandlung schon einige wenige Monate nach dem ersten Auftreten durchgeführt, so handelt es sich um einen schnell wachsenden Tumor, der bald zur Behandlung kam. Beträgt das Intervall 6 bis 12 Monate, so ist die Behandlung herausgezögert worden und zeigt damit eine schlechte Prognose. Bei einem Zeitintervall von über 1 Jahr handelt es sich um einen langsam wachsenden Tumor, der wieder eine günstigere Prognose zeigt. Die einzelnen 5-Jahresraten zeigt folgende Aufstellung lt. MUNDTH 1965 (59):

Unter 2 Monaten	65 %
2 - 6 Monate	34 %
6 - 12 Monate	26 %
über 12 Monate	49 %

Je nach Größe gibt MAILLARD 1971 (46) folgende 5-Jahresrate an:

Unter 1 cm	58,7 %
1 - 2 cm	43,2 %
über 2 cm	37,2 %

Die Tiefenausdehnung ergibt lt. KLOSTERMANN (40) 1972 folgende 5-Jahresrate:

Invasion bis 2 mm	83,4 %
Invasion über 4 mm	51,7 %.

Die Vorstufe des Tumors beeinflußt die Prognose,lt.
THIES 1972 (85) in 5-Jahresraten ausgedrückt:

Entstanden aus

Melanosis p.c. Dubreuilh	61 %
Naevuszell-Naevus	52 %
gesunder Haut	44 %

Die Prognose ist abhängig vom vorherrschenden Zelltyp des Tumors, wie GARTMANN 1972 (19) auf Grund von 103 gestorbenen Patienten ermittelt hat.

Davon hatten

monomorphen Zelltyp	21,8 %
gemischten Zelltyp	33,3 %
polymorphen Zelltyp	52,3 %

Nicht alle aufgeführten Kriterien zur Beurteilung der Prognose können in die besprochene Stadieneinteilung eingebaut werden. Ein ganz wesentliches Kriterium ist der Zustand der regionalen Lymphknoten, so daß der negative bzw. positive Befund der Stadieneinteilung dient. 5 Autoren haben folgende Überlebensquote angegeben:

5 Jahresrate		Stad.I	Stad.II
MUNDTH	1965 (59)	76 %	22 %
OLSEN	1970 (63)	66 %	11 %
THURSTON	1966 (86)	64 %	8 %
BODENHAM	1970 (7)	70 %	20 %
VERONESI	1969 (89)	59 %	15 %

Die Durchschnittszahlen der Literatur über die 5-Jahresraten im Stadium I wurden von STORCK und HURIEZ ermittelt und werden der eigenen Berechnung gegenübergestellt.

Publikation	Errechnet	Patientenzahl	5-Jahresrate
STORCK 1968 (82)	1963	900	51,1 %
HURIEZ 1966 (35)	1966	4000	57,0 %
Eigene Berechnung	1973	8700	66,0 %

Bei der Unterteilung des Stadiums I ergibt sich folgendes Bild:

5-Jahresrate	Stadium T ₁	Stadium T ₂
VERONESI 1970 (90)	64,3 %	42,6 %
STORCK 1970 (83)	63,0 %	17,0 %

Lt. BOHM 1968 (12) ergibt sich bei klinisch negativen und histologisch positiven Lymphknoten, also gewissermaßen eine Zwischenstufe zwischen Stadium I und Stadium II, eine 5-Jahresrate von 52,5 %.

Die Überlebensquote nach 3, 4 und 5 Jahren ist wie folgt:

Überlebensquote	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre
STORCK 1968 (82)	86,0 %	-	76,0 %
Mc LEOD 1968 (48)	66,9 %	-	54,7 %
Dermatologische Univ.Klinik München	95,0 %	76,0 %	50,0 %

Zum Thema der vergleichenden Statistik soll noch darauf hingewiesen werden, daß oft die einzelnen Zahlen der verschiedenen Autoren sich gar nicht oder nur schwer vergleichen lassen, denn es werden Überlebensquoten und Jahresrezidivfreiheit (Cure-Rate) angegeben. Für das maligne Melanom wäre eine einheitliche Überlebensquote nach BERGSON-GAGE, die alle lebenden Patienten symptomlos oder mit Krankheits-Symptomen erfaßt, wobei die Todesursache unberücksichtigt bleibt, vorteilhafter.

Behandlungszentren mit Angabe der 5-Jahresüberlebenszeit und angewandte Therapie. Die Grundtherapie ist in allen Kliniken die ausgedehnte Excision im Gesunden und die therapeutische Lymphknoten-Exstirpation bei klinisch positivem Befund.

Klinik	Zusätzl. Therapie	Publik. von	Periode	Pat. Zahl	Überlebenszeit + Stadium
Chir.Univ. Klinik Halle	A	KÖSTLER	1961-70	134	3 J. 62 % St.I
Finsen Institut - Kopenhagen	-	OLSEN	1949-67	1300	5 J. 66 % St.I
Frenchay Hospi- tal Bristol	-	BODENHAM	1949-72	850	5 J. 70 % St.I
Univ.Hautklinik Bonn	B	STEIN	1953-68	132	5 J. 76 % St.I
Memorial Hospi- tal New York	C	PACK	1917-50	1190	5 J. ca. 50 %
Memorial Hospi- tal New York	-	GOLD-SMITH	1950-65	1152	5 J. 80 % St.I
Princ.Alexandra Hosp.Queensland	C	Mc LEOD	1963-64	361	5 J. 63 %
Welsh Nat.School- of Med.Cardiff	-	W.JONES	1941-61	111	5 J. 41 % St.I
DermUniv.Kl. Zürich	D	STORCK	1941-62	150	5 J. 74 % St.I
Derm.Univ.Kl. Leipzig	E	BRAUN	1946-65	270	5 J. 62 % St.I
Chir.Univ.Kl. Leipzig	C	GLÄSER	1950-70	117	5 J. 58 % St.I
Radiol.Univ.Kl. Leipzig	F	PFEIFFER	1952-68	319	5 J. 53 % St.I
Univ.Strahlen- Kl.Heidelberg	E	WEITZEL	1953-68	366	5 J. 92 % St.I
Instituto Naz.d.C Tumori,Milano	-	VERONESI	1947-70	800	5 J. 59 % St.I
Hopital Saint- Louis, Paris	-	BANZET	1950-68	625	-- 66 % St.I
Massachusetts General Hosp.	C	MUNDT	1942-62	427	-- 76 % St.I
Durchschnittliche Überlebenszeit				8704	5 J. 66 % St.I

Zusätzliche Therapie der angegebenen Behandlungszentren:

- A = Vereisung und prophylaktische Exstirpation der Lymphknoten
- B = Vor- und Nachbestrahlung
- C = Prophylaktische Exstirpation der Lymphknoten
- D = Nachbestrahlung
- E = Vereisung und Vor- und Nachbestrahlung
- F = Nachbestrahlung des Lymphknotengebietes
- G = Vorbestrahlung

Das Krankengut der Universitäts-Kliniken München

Die eigene Erhebung stützt sich auf 239 Patienten, die an der Chirurgischen und Dermatologischen Klinik behandelt wurden. Die Behandlungsperiode umfaßt in der Chirurgischen Klinik die Zeit von 1963 bis 1970, in der Dermatologischen Klinik die Zeit von 1967 bis 1970. In der Zusammenarbeit der beiden Kliniken hat sich ergeben, daß die Erstbehandlung, die in der Mehrzahl der Fälle im Stadium I erfolgt, von der Dermatologischen Klinik übernommen wird. Die Chirurgische Klinik behandelt vorwiegend Melanome im Stadium II und III. Dies geht im einzelnen aus den unten aufgeführten Zahlen hervor, woraus ersichtlich ist, daß in der Chirurgischen Klinik nur 4 Patienten im Stadium I in den Jahren 1969 und 1970, hingegen 61 Patienten in der Dermatologischen Klinik behandelt wurden. Durch diese Patientenverteilung konnte anhand der Patienten der Chirurgischen Klinik keine 5-Jahresüberlebensrate errechnet werden, für die Dermatologische Klinik sind sie im einzelnen aufgeführt. Die Therapie wurde in beiden Kliniken einheitlich vorgenommen, und zwar durch die beschriebene ausgedehnte Excision ohne jede Strahlenbehandlung.

Die Patientenzahl setzt sich wie folgt zusammen:

Univ.Klinik	männliche Patienten	weibliche Patienten	Total
Chirurgische 1963 - 1970	89	70	159
Dermatologische 1967 - 1970	23	57	<u>80</u>
			239

Die Aufteilung auf die einzelnen Jahrgänge zeigt bei der Chirurgischen Klinik folgendes Bild:

Pat.	1963	1964	1965	1966	1967	1968	1969	1970	Total
weibl.	9	9	16	10	12	9	15	9	89
männl.	8	6	8	7	12	8	7	14	70
	<u>17</u>	<u>15</u>	<u>24</u>	<u>17</u>	<u>24</u>	<u>17</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>159</u>

Die Patientenzahl der Chirurgischen Klinik teilt sich in die einzelnen Stadien wie folgt:

Stadium	1968	1969	1970	Total
I	8	1	3	12
II	3	20	16	39
III	6	1	4	11
	<u>17</u>	<u>22</u>	<u>23</u>	<u>62</u>

Die Aufteilung auf die einzelnen Jahrgänge zeigt bei der Dermatologischen Klinik folgendes Bild:

Patienten	II.Halbj.1967 I.Halbj.1968	II.Halbj.1968 I.Halbj.1969	II.Halbj.1969 I.Halbj.1970	Total
weiblich	13	15	29	57
männlich	4	11	8	23
	<u>17</u>	<u>26</u>	<u>37</u>	<u>80</u>

Aus der Stadieneinteilung ist ersichtlich, daß in der Dermatologischen Klinik fast ausschließlich Patienten im Stadium I behandelt wurden

Stadium	1967/68	1969/69	1969/70	Total
I	16	25	36	77
II	1	1	1	<u>3</u>
				80

Die einzelnen Körperregionen sind wie folgt betroffen:

Chir.Klinik	Kopf	Brust	Abdomen	Rücken	Obere Untere Extremität		Total
weibl.Pat.	4	4	-	4	3	18	33
männl.Pat.	3	8	2	6	4	6	29
<u>Derm.Klinik</u>							
weibl.Pat.	15	1	4	4	5	28	57
männl.Pat.	2	6	-	6	-	9	23

Von den unteren Extremitäten ist besonders Unterschenkel und Fuß betroffen:

	Oberschenkel	Unterschenkel	Fuß	Total
Chir.Klinik	1	11	6	18
Derm.Klinik	2	13	13	28

Bei der Altersaufteilung der Patienten der Dermatologischen Klinik zeigt sich die etwas häufigere Erkrankung von jüngeren weiblichen Patienten, wobei das Durchschnittsalter insgesamt zu Lasten der männlichen Patienten geht.

Alter in Jahren	weibliche Patienten	männliche Patienten
20 - 29	4	2
30 - 39	4	6
40 - 49	13	4
50 - 59	13	7
60 - 69	12	3
70 - 79	11	1
	<u>57</u>	<u>23</u>
Durchschnittsalter bei Erstbehandlung	55 Jahre	47,5 Jahre

83 % der Patienten bemerkten eine Wachstumstendenz des Melanoms. Über die Dauer wurden folgende Angaben gemacht:

Bis zu 3 Monaten	9 Patienten
Bis zu 6 Monaten	13 Patienten
Bis zu 1 Jahr	17 Patienten
Bis zu 2 Jahren	12 Patienten
Über 2 Jahre	15 Patienten
	66 = 83 % der Patienten
Keine Angaben	14 = 17 % der Patienten
	80
	==

Neben dem Wachstum wurden noch von den Patienten folgende Symptome bemerkt:

Bluten	in 38 % der Fälle
Nässen	in 10 % der Fälle
Schmerzen	in 5 % der Fälle
Juckreiz	in 16 % der Fälle
Ohne Angabe	in 25 % der Fälle
Mehrfach-Angaben	in 6 % der Fälle

Das Zeitintervall zwischen der Erstbehandlung und dem Auftreten von Metastasen betrug bei 25 Patienten der Dermatologischen Klinik durchschnittlich 17 Monate, wobei bei 13 Patienten die Metastasen innerhalb der ersten 12 Monate auftraten.

Exemplarisch sollen 10 Krankheitsabläufe aufgeführt werden, die die Tendenz zeigen, daß die Prognose besser ist, wenn das Zeitintervall zwischen Erstbehandlung und dem Auftreten der ersten Metastasen klein ist. Diese Tendenz zeigt auch eine Graphik von W. JONES 1968 (38).

Lok.	Sex.	bis Metastasen	bis Exitus
Brust	männl.	3 Monate	27 Monate
Brust	männl.	17 Monate	4 Monate
Rücken	männl.	10 Monate	10 Monate
Rücken	weibl.	10 Monate	13 Monate
Hals	weibl.	30 Monate	2 Monate
Fuß	weibl.	2 Monate	7 Monate
Fuß	weibl.	7 Monate	1 Monat
Fuß	weibl.	7 Monate	21 Monate
Fuß	weibl.	15 Monate	14 Monate
Fuß	weibl.	44 Monate	21 Monate

Im einzelnen zeigt die Therapie in der Dermatologischen Klinik folgende Ergebnisse:

Stadium I Patienten	verstorben	innerhalb	Überlebensrate in Jahren
16	8	5 Jahren	5 - J.-Rate = 50 %
25	6	4 Jahren	4 - J.-Rate = 76 %
36	2	3 Jahren	3 - J.-Rate = 95 %

Laut Umrechnungs-Tabelle von BODENHAM 1971 (8) entspricht einer 2- Jahres - Überlebensrate von 95 % eine 5 - Jahres-Überlebensrate von 75 %.

DISKUSSION

Die Therapie des malignen Melanoms wurde nach 1945 weitgehend von G.T.PACK und seinen Mitarbeitern geprägt, die eine großflächige Excision des primären Tumors inklusive der Fascie, prophylaktische Lymphknotenausräumung und Amputation empfahlen.

1952 schrieb dann PACK: "Radium and external irradiation are no longer used as primary forms of therapy at the Memorial Cancer Center, New York." Heute, 20 Jahre danach, sollte jede Form von Strahlenbehandlung beim malignen Melanom vermieden werden, denn die Strahlenresistenz verhindert jede positive Beeinflussung des Krankheitsbildes. Es können nach der Strahlentherapie neben der Belastung auch Gewebeschäden und Lymphoedeme größeren Ausmaßes entstehen.

Nachdem G. OLSEN, Kopenhagen, große Erfahrungen mit 1300 Melanom-Patienten sammeln konnte und sich eingehend mit der Frage der Fascienentfernung befaßt hat, konnte sie 1964 (60) folgende Zahlen vorlegen: Bei 31 Patienten wurde die Fascie entfernt, alle überlebten die 5-Jahresgrenze, aber 45 % der Patienten entwickelten Metastasen. Bei 36 Patienten blieb die Fascie unversehrt und nur in 14% der Fälle stellten sich Metastasen ein. Die bessere Prognose bei intakter Fascie kann auf Grund der Beobachtungen von JOSSIFOW 1930, ASKAR und KASSEM 1963 erklärt werden, denn auch sie, wie OLSEN, konnten ein intaktes Ventilsystem innerhalb der Fascie nachweisen. Diese Untersuchungen und die eindeutigen Erfolge von OLSEN veranlassen uns, die Fascie, wann immer möglich, intakt zu lassen.

In der Frage der prophylaktischen Ausräumung der regionalen Lymphknoten sind die Meinungen noch geteilt.

Die Autoren in den Vereinigten Staaten halten weitgehend an der konventionellen Auffassung von der Notwendigkeit des prophylaktischen Eingriffs fest. Einige skandinavische Autoren gaben diese Therapie 1955 auf, so daß unter anderem OLSEN 1967 (71) berichten konnte, daß keine besseren Ergebnisse nach der Ausräumung zu erzielen waren. Wie bereits berichtet, sieht BODENHAM im Lymphsystem ein immunologisches Abwehrsystem, welches solange wie möglich intakt gelassen werden soll. So schließen wir uns der Meinung von OLSEN und DAVIS an und führen die prophylaktische Ausräumung unter ganz besonderen Kriterien durch.

Wir therapieren also mit der radikalen Excision mit unversehrter Fascie, mit einer Wunddeckung nach den Richtlinien der plastischen Chirurgie, aber ohne Strahlenbehandlung und ohne prophylaktische Lymphknotenausräumung.

Auch wenn diese Behandlung nicht immer zum gewünschten Erfolg führt, so stehen uns im Augenblick keine besseren Mittel zur Verfügung. Wir warten auf eine effektivere Chemo-Therapie und auf neue Impulse in der Immuno-Therapie. Andererseits könnte die "Deutsche Arbeitsgemeinschaft" oder das "International Reference Center" uns eines Tages eine bessere Therapie der Wahl bieten.

ZUSAMMENFASSUNG

An der Chirurgischen und Dermatologischen Klinik der Universität München wurden von 1963 bis 1970 239 Melanom-Patienten behandelt, wobei wir ab 1967 eine einheitliche Therapie nach den neuesten Erkenntnissen angewandt haben. Die Nachuntersuchung ergab bei den Patienten im Stadium I eine 5-Jahres-Überlebensquote von 50 %, eine 4-Jahres-Überlebensquote von 76 % und eine 3-Jahres-Überlebensquote von 95 %. Wir können diese Ergebnisse vergleichen mit den Angaben von 14 Autoren, die über insgesamt 8700 behandelte Patienten bedeutender Behandlungszentren berichteten. Auf Grund der Berichte konnten wir eine durchschnittliche 5-Jahres-Überlebensquote von 66 % errechnen.

Unser derzeitiges Vorgehen besteht in der ausschließlichen chirurgischen Therapie, die die Excision der Haut, des Subcutan-Gewebes ohne die Fascie und die therapeutische Lymphknotenausräumung einschließt. Auf die Nachteile der Fascientfernung und der prophylaktischen Lymphknotenausräumung im Hinblick auf die schlechtere Prognose wurde eingegangen.

An den Händen und Füßen gelten entsprechend der anatomischen Besonderheiten spezielle Richtlinien bezüglich des Umfangs der Excision. In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur ergaben sich auch bei unseren Patienten mit Melanoma an Händen und Füßen schlechtere Prognosen.

Schrifttum

1. BANZET, B., DUFOURMENTEL, C., PAILHERET, J.-P.
Bulletin du Cancer 57, 4 (1970) 423-432
2. BACHURZEWSKI, J., Derm.Mschr.156 (1970) 442-444
3. BENTLEY-PHILIPPS, B., BAYLES, M.A.H.,
S.Africa Med.J. 46 (1972) 535-538
4. BLANDOW, K. von, Rad.Biol.Therapie I/XII (1971) 25-36
5. BODENHAM, D.C., Ann.R.Coll.Surg., 43 (1968) 218-239
6. BODENHAM, D.C., Proc.roy.Soc.Med., 62 (1969) 1090-1092
7. BODENHAM, D.C., Archivum chirurg.neerld., 22 (1970) 71-78
8. BODENHAM, D.C., Transactionns Fifth Int.Congress of
Plastic and Rec. Surgery, Australia, Butterworth (1971)
9-19
9. BODENHAM, D.C., Proc.roy.Soc.Med., 64, 5 (1971) 577-578
10. BODENHAM, D.C., Melanoma and Skin Cancer, Blight (1972)
11. BODENHAM, D.C., Endocrine Therapy in Malignant Disease,
edited by Stoll, Saunders Comp.Ltd., London (1972)
12. BOHM, J., EMMRICH, P.H., Dtsch.Ges.wesen 24 (1968) 1105-1110
13. BOCHER, R.J., Surgical Clinics of N.America 49, 2 (1969)
389-405
14. CASTERMANS, A., CASTERMANS-ELIAS, S., LAPIERE, M.,
Arch.Belg.Derm.Syph.24 (1968) 137-151

15. CONWAY, H., HUGO, N.E., McKINNEY, P., Arch.Surg.94
(1967) 129-133
16. DAS GUPTA, T., BRASFIELD, R., Ann.of Surgery 161 (1965)
542-552
17. DAVIS, N.C., McLEOD, G.R., Brit.J.Surg., 58, 11 (1971)
820-823
18. FOLEY, W.J. COON, W.W., ARCOR, A., Michigan Med.69 (1970)
763-766
19. GARTMANN, H., Arch.Derm.Forsch.244 (1972) 220-222
20. GARTMANN, H., Dtsch.Med.Wschr. 97 (1972) 1305-1307
21. GOLDSMITH, H.S., SHAH, J.P., KIM, D.H., Cancer 26 (1970)
606-609
22. GREGL, A., Arch.Derm.Forsch.244 (1972) 241-245
23. GRIMM, G., MÜLLER, W., Dtsch. Zahn-, Mund-Kieferheilk.57,
11-12 (1971) 363-378
24. GRÜNEBERG, T., Dtsch.Ges.wesen, 21 (1966) 34-37
25. HARDMEIER, T., Schweiz.med.Wschr.100, 23 (1970) 967-971
26. HEITE, H.J., Arch.Derm.Forsch.244 (1972) 186-193
27. HEITE, H.J., Der Hautarzt 17 (1966) 44-47 und 87-93
28. HERING, H., Derm.Mschr.156 (1970) 385-391
29. HOFFMANN-LA ROCHE & Co.A.G., Basel, Information (1973)
30. HOPPE, E., HOPPE, D., WEGEWITZ, E., Rad.biol.ther.10/5
(1969)

31. HORNSTEIN, O.P., REHRMANN, A., aus Schuchardt, Fortschritte der Kiefer- und Gesichtschirurgie, Bd. XIV, Thieme (1970)
32. HUESTON, J.T., Aust.N.Z.J.Surg. 40/2 (1970) 114-118
33. HUG, O., Münch.Med.Wschr.111/11 (1969) 615
34. HUGO, M.E., Milit.med. 134 (1969) 52-56
35. HUNTER-CRAIG, I. NEWTON, K.A., WESTBURY, G., LACEY, B.W., Brit.Med.J. 2 (1970) 512-515
36. HURIEZ, Cl., LAGACHE, G., SCOOTS, G., AGACHE, P., LEPERRE, B., Bull.Soc.Fr.Derm.Syph. 73/5 (1966) 624-641
37. JONES, R.F., DICKINSON, W.E., Amm.J. of Surgery (1972) 588-590
38. JONES, W.M., JONES-WILLIAMS, W., ROBERTS, M.M., DAVIES, K., Br.J. of Cancer XXII/3 (1968) 437-460
39. JOSSIFOW, G.M. (1930) zitiert von OLSEN, G., Cancer 17 (1964) 1159-1164
40. KLOSTERMANN, G.F., Arch.Derm.Fbrsch. 244 (1972) 214-217
41. KÖSTLER, J., KRAUSS, J., HEINRICHS, H.J., RICHTER, M., Zbl.Chir. 57 (1972) 601-608
42. KRINITZ, K., Derm.Mschr.156 (1970) 437-441
43. LAWRENCE, W., American Surgeon 38 (1972) 93-106
44. LEWIS, M.G., IKONOPISOV, R.L., NAIRN, R.C., PHILLIPS, T.M., HAMILTON-FAIRLEY, G., BODENHAM, D.C., ALEXANDER, P., Brit.Med.J. 3 (1969) 547-552

45. MAILLARD, G.F., DUFOURMENTEL, C., MOULY, R., Chir. plastica (Berl.) 1 (1973) 375-382
46. MAILLARD, G.F., Annales de Derm.Syph. 98/1 (1971) 5-20
47. McBRIDE, C.M., Arch.chirurg.neerld. 22 (1970) 91-95
48. McLEOD, R., DAVIS, N.C., HERRON, J.J., CALDWELL, R.A., LITTLE, J.H., QUINN, R.L., Surg.Gynec.Obstet.126 (1968) 99-108
49. McLEOD, G.R., BEARDMORE, G.L., LITTLE, J.H., QUINN, R.L., DAVIS, N.C., Med.J.Aust. 1 (1971) 1211-1216
50. McNEER, G., DAS GUPTA, T., Surgery 56 (1964) 512-518
51. McNEER, G., DAS GUPTA, T., Amer.J.Roentgenol. 93/3 (1965) 686-694
52. MEHNERT, J.H. (1965) zitiert von MÜHLBAUER, W., Münch. Med.Wschr.112 (1970) 105-114
53. MENNIG, H., Derm.Mschr.156 (1970) 448-454
54. MILTON, G.W., J. Roy.Coll.Surg.Edin.14 (1969) 193-202
55. MILTON, G.W., Aust.J.Derm. 7 (1963) 15-22
56. MILTON, G.W., Minnesota Med. 54 (1971) 435-439
57. MOORE, G.E., GERNER, R.E., Surg.Gynec.Obstet. 132 (1971) 427-436
58. MÜHLBAUER, W., Münch.Med.Wschr.112/3 (1970) 105-114
59. MUNDTH, E.D., GURALNICK, E.A., RAKER, J.W., Annales of Surgery 162/1 (1965) 15-28
60. OLSEN, G., Cancer 17 (1964) 1159-1164

61. OLSEN, G., Scand.J.Plast.Reconstr.Surg. 1 (1967) 12-21
62. OLSEN, G., Danish Med.Bull. (1967) 229-238
63. OLSEN, G., Arch.chirurg.neerld. XXII/II (1970) 80-90
64. OLSEN, G., Transactions Fifth Int. Congress of Plastic and Reconstr.Surgery, Australia, Butterworth (1971) 46-52
65. OTT, F., Schweiz.med.Wschr.100/23 (1970) 958-960
66. PACK, G.T., GERBER, D.M. SCHARNAGEL, I.M., Annals of Surg. 136/6 (1952) 905-911
67. PACK, G.T., Surgery 46 (1959) 447-460
68. PACK, G.T., CROPEZA, R., Surg.Gynec.Obstet.124 (1967) 571-582
69. PALMER, J.D., Laval Médical 42 (1971) 926-931
70. PETERSEN, N.C., BODENHAM, D.C., LLOYD, O.C., Brit.J. Plastic Surgery 15 (1962) 49-116
71. PETERSEN, N.C., Scand.J.Plat.Reconstr.Surg. 2 (1968) 144-153
72. RODER, K., Dtsch.Ges.wesen 4 (1970) 164-167
73. RUEFF, F., BEDACHT, R., Bruns'klin.Chir.216 (1968) 193-203
74. RUSHFORTH, G.F., Brit.J.Surg.58/6 (1971) 451-453
75. SPITALIER, J.-M., AMALRIC, R., AYME, Y., LIEUTAUD, R., Bulletin du Cancer 57/4 (1970) 403-412

76. SZODORAY, L., VEZEKENYI, Cl., Derm.Mschr.156 (1970)
445-447
77. SCHNYDER, U.W., Schweiz.med.Wschr.100 (1970) 963-966
78. STEHLIN, J.S., CLARK, R.L., Amer.J.Surg.110 (1965)
366-383
79. STEHLIN, J.S., Surg.Gynec.Obstet.129 (1969) 305-308
80. STEIN, G., Z.Haut-Geschl.Kr.46/13 (1971) 409-414
81. STEWART, M.W.M., Bull.Soc.Fr.Derm.Syph.73/5 (1966)
806-807
82. STORCK, H., Schweiz.med.Wschr.40.98 (1968) 1552-1561
83. STORCK, H., Ther.d.Gegenw. (1970) 1110-1126
84. STSCHURIN, S., KASNATSCHJEJ, W., MICHAÏLOWA, L., zitiert
von Bild der Wissenschaft 6 (1973) 2-3
85. THIES, W., SCHEROWSKY, U., Arch.Derm.Forsch.244 (1972)
210-214
86. THURSTON, O.G., COUVES, C.M., Canad.Med.Ass.J. 95
(1966) 843-845
87. TRITSCH, H., Der Hautarzt 6 (1970) 258-265
88. TRITSCH, H., Arch.Derm.Forsch 244 (1972) 222-224
89. VERONESI, U., CASCINELLI, N., PREDA, F., BASTAGLI, A.,
Archivio ital. di Chirurgia 95 (1969) 607-627
90. VERONESI, U., Schweiz.med.Wschr.100 (1970) 976-981
91. WEITZEL, G., Schweiz.med.Wschr.100 (1970) 982-987

92. WIESER, C., MATTER, P., SUNARIC., D. Schweiz.med.Wschr.
100 (1970) 993-994
93. WINTER, H., WEESE, K. LÜHIG, M., Derm.Mschr.156 (1970)
416-426
94. WITTSTOCK, T., BOLOGA, E.I., GÖDRI, I., Derm.Mschr.156
(1970) 392-394
95. Journées Nationales de Dermatologie et de Syphiligraphie,
Besançon, 1966, Bull.Soc.Fr.Derm.Syph. 73/5 (1966)
549-812
96. 27. Tagung der Wissenschaftlichen Gesellschaft für
Chirurgie, Leipzig, 1969, Dtsch.Ges.wesen 4 (1970) 155-167
97. II. Kongreß der Dermatologischen Gesellschaft der Deut-
schen Demokratischen Republik, Rostock, 1969, Derm.Mschr.
156 (1970) 285-455
98. Schweiz.Krebstagung, Neuchâtel, 1969, Schweiz.med.Wschr.
100/23 (1970) 958-1002
99. 4. Symposium der Arbeitsgemeinschaft Freiburg, 1969,
Selecta 11/11 (1969) 1774-1776
100. 29. Tagung der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft,
Berlin, 1971, Derm.Forsch. 244 (1972) 183-281
101. 5. Intern.Congress of Plastic and Reconstr.Surgery, Sydney,
Australia, 1971, Butterworth 27 (1971) 1-55

Herrn Privatdozent Dr. med. Heinz Bohmert
danke ich für die Überlassung des Themas,
seinen wissenschaftlichen Rat und seine
stete Hilfsbereitschaft.

Lebenslauf

Am 8. Januar 1932 wurde ich in Hamburg als Sohn des Kaufmanns Willy Schmidt-Schröder und dessen Ehefrau Clara, geb. Michels, geboren. Die ersten Volksschulklassen besuchte ich in Hamburg und Baden-Baden. Durch die kriegsbedingten Handelsbeschränkungen übersiedelten wir nach Bukarest, wo ich weiter die Volksschule besuchte. Nach dem Einzug meines Vaters kam ich in die Schweiz und absolvierte dort die Mittel- und Wirtschafts- Oberschule. 1951 legte ich das Handelsdiplom ab und studierte dann an den Universitäten Genf und Paris.

Meine praktische Ausbildung erhielt ich in der Schweiz, Holland, England und Brasilien. 1954 trat ich in das väterliche Unternehmen ein und wurde 1960 geschäftsführender Mitinhaber und 1967 Alleininhaber.

1970 habe ich durch das Begabtenabitur die Zulassung zum Medizinstudium erworben. Seit- her studiere ich an der Ludwig-Maximilians- Universität München und legte 1971 die natur- wissenschaftliche und 1972 die ärztliche Vor- prüfung ab. Das medizinische Staatsexamen habe ich im Winter 1975 abgelegt.

